

特別寄稿

日本カテキン学会創立 10 周年を迎えて

—コレラそしてカテキン—

日本カテキン学会役員代表

昭和大学名誉教授

島村 忠勝

本日、日本カテキン学会創立 10 周年記念学術大会で特別講演ができますことは、私にとりまして誠に光栄であります。母校である昭和大学の、この上條講堂に入りますと、学生時代や現役時代のいろいろな思い出が走馬灯のように駆け巡ってきます。この場所でお話できますことは大きな喜びでございます。

この夏には、東京でデング熱が突然発生したり、西アフリカではエボラ出血熱の大流行が起こり、欧米にも入り込んで大騒ぎとなっております。感染症というのは、自然と人間の環境のバランスが崩れたり、自然破壊、人口の増大や人口の移動などによって、それぞれの時代に大流行が起こっています。14 世紀にはペスト、19 世紀には、これからお話しするコレラ、また 20 世紀にはエイズなどが起こっています。

さて、1960 年代、私の学生時代には、日本では学生運動が盛んでして、医学部にも波及していました。医師国家試験のボイコットやインターン制度の廃止が叫ばれ、騒しい時代でした。私は国家試験を 1 年先輩達と同時に受験しましたし、インターン制度が廃止された年に卒業しましたので、インターンを経験していません。そんなことで、臨床系に進むつもりでしたが、ともかく世の中が少し落ち着くまで、基礎医学をやってみようと、1968 年に慶應義塾大学大学院医学研究科に入学いたしました。そして、微生物学教室の佐々木正五教授のもとで、無菌動物を使って腸内細菌を研究することになりました。その当時、日本と米国が協力してコレラ関連下痢症を研究するプロジェクトが始まってまもなくでしたが、佐々木先生の研究グループもそれに参加しておりました。そんな事情から、私の生涯の研究テーマのひとつとなったコレラを研究することに

なったのです¹⁾。

皆さんは、コレラという病気をご存知でしょうか。日本では江戸時代から今日まで約 50 万人もの人々がコレラで亡くなっています。明治 12 年の 1 年間で、日本では、患者 162,637 人死者 105,786 人の大流行が起こっています。現在のエボラ出血熱の比ではありません。コレラは大変恐れられた病気でした。コレラ菌は 1883 年にコッホによって発見されましたが、コレラになると、そのコレラ菌が出すコレラトキシンによって激しい下痢を起こします。下痢による脱水症状がコレラ特有の症状です。「コレラという病気はその症状から、一種の中毒である。」とコッホは考えていたようです。私がコレラを研究し始めた 1968 年には、コレラ症状の原因となるコレラ毒素はまだ全貌を見せておりませんでした。その翌年の 1969 年に米国の Finkelstein 教授によって、コレラ毒素は分離・精製されたのです²⁾。また、1968 年にやはり米国の Philip 博士ら³⁾が、ORS, Oral Rehydration Solution の略で、これは、コレラの脱水のときに水分を補給するための経口の液体ですが、この ORS を使った経口輸液法を提唱するまでは、コレラに最適な治療法はありませんでした。ORS は塩類とブドウ糖を水に溶かした飲み物でして、コレラの脱水症状を改善いたします。コレラは ORS の投与で治ってしまうのです。今、話題のエボラ出血熱の支持療法の先駆けのように思えますが、この経口輸液法は、20 世紀に、全世界で一番多くの人の命を救った最良の治療法であると、WHO が宣言していたものです。この夏、日本では熱中症で非常に多くの人が救急車で病院に運ばれましたが、熱中症の予防にこの ORS は役に立つと思います。180 ml のコップ 1 杯の水に、ひとつまみの塩と小さなスプーンですりきり一杯の砂糖を溶かすだ

けでORSを作ることができます。これが、ORSの最も簡単な作成法です。このORSでは、砂糖を入れることが味噌なのです。水分が体内によく吸収されるためには、塩ではなく、砂糖、すなわち、ブドウ糖が必要なのです。このことを発見したのが、Philip博士達なのです。また、その頃には、コレラの予防に使用されていたコレラワクチンも効果がないことが分かってきて、コレラには経口ワクチンが理想であろうと、論じられるようになってきました。まだ、免疫学ではT細胞、B細胞という言葉もない時代でしたが、私は細胞免疫学に大変興味がありました。今では粘膜免疫と言われていますが、当時は局所免疫と言っておりましたが、このテーマを選んで研究を始めました。ビニールアイソレーターを無菌状態にして、飼料も水も滅菌します。無菌マウスをその中で飼育し、その無菌マウスに、生きているコレラ菌を経口投与して腸管に定着させます。実験が開始されると、毎日観察しなければならぬので休日が全くなくなります。そして、腸管の分泌性IgAを調べました。教室の橋本一男助教授の指導のもとに、Secretory IgAに対する抗体を作りました。母乳を飲んだ直後の乳のみマウスの小さな胃から母乳を大量に集めて、Secretory IgAを分離し、ウサギに免疫して抗体を作りました。抗体作りには大変苦労いたしました。実験の結果、コレラ菌に対する抗体活性は血清ではなく腸管のIgAにあることを突き止めました。これが私の博士論文の研究¹⁾になりました。分泌性IgAに関しては日本ではパイオニアの一人だったと思っています。

コレラの研究を行うと同時に、長い米国留学から丁度帰国されたばかりの、中野昌康講師の教えを受けながら、エンドトキシンのアジュバントについて、研究のお手伝いをさせてもらいました⁴⁻⁶⁾。当時、ホルモンのsecond messengerとしてcyclic AMPが話題になっていましたので、私は、免疫細胞でも、抗原刺激の時に、cyclic AMPがsecond messengerになっているのではないかと考えました。もし、そうなら、免疫細胞にcyclic AMPを作用させれば、細胞がさらに活性化されるのではと、すなわち、cyclic AMPがアジュバントになるかもしれないと考えたのです。案の定、アジュバントになったのです⁷⁾。1972年のことです。その1年前の1971年に、ボストン近くのウッズホールでの日米コレラ会議

で、コレラトキシンがcyclic AMPを介して、その作用を発揮することを、耳にしていました。そこで、もしかすると、cyclic AMPがアジュバントになるのなら、コレラトキシンもアジュバントになるかもと考えたのです。そのとおりでした。一方、1972年、米国側のNorthrup博士もコレラトキシンがアジュバントになることを報告しました⁸⁾。私の手に残っている1972年の彼のプライベートな手紙には、私のcyclic AMPのアジュバントの仕事に非常に興味があると、書いています。人は同じことを考えるものだと感じました。そこで、私はさらに考えを進めて、コレラに対する強い免疫を得るには、菌体成分であるコレラエンドトキシンと、コレラ症状の原因物質であるコレラトキシンの両方を同時に免疫したらどうかと、1974年の日米コレラ会議で、実験成績を示して、提起しました⁹⁾。すなわち、コレラトキシンを抗原としたとき、エンドトキシンがアジュバントになり、エンドトキシンを抗原としたときには、コレラトキシンがアジュバントになるのです。その京都での会議に出席していた、スウェーデンの若き研究者であったHolmgren博士と、ホテルの一室で二人だけで酒を酌み交わしながら、彼が冗談交りに、「このような経口ワクチンが成功したら、ノーベル賞だね」と言ったのをよく憶えています。その後、彼は1976年以降、経口ワクチンの研究¹⁰⁾をライフワークとし、最近、Dukoralという経口ワクチンを開発しています。しかし残念なことに、このワクチンは効果の持続が短いという理由から、米国のCDCはこのワクチンを推奨しておりません。

東海大学の医学部が新設される際に、私は米国留学から帰国し、附属病院が立ち上る前から、医学部設立の準備段階から参加いたしました。最初の2～3年は、毎週早朝の7時から会議があったり、諸々の準備に明け暮れました。研究もろくにできませんでした。その後、コレラの研究ではコレラトキシンについて、いろいろなことを試みてみましたが¹¹⁻¹³⁾、新しいテーマを切り開くことはできませんでした。しかし、免疫学の研究では成果がだんだんと上がってきました¹⁴⁻¹⁷⁾。そして、好運にも母校、昭和大学に教授として温かく迎えられました。台風のあとは必ず晴れるものです。昭和大学に戻ってこれたことが、私が医学の研究者からカテキンの研究者になる

大きな切っ掛けとなったのです。ここに辿り着くまでには幾多の岐路に立たされました。分かれ道に立ったとき、自分の意志で右の道を選んだこともありましたが、むりやり左の道に連れて行かされたことも少なくありませんでした。抗生物質もなかった幼児期にジフテリアに罹り、危篤に落ち入り、生死の境をさまよった後に生還できたこと、また、米国ワックスマン微生物学研究所に留学してたったの1週後に Braun 教授が急死し、彼の友人である Plescia 教授に引き取られたことなど、今思いますと、おおげさかもしれませんが、カテキンを研究することが運命的に定められていたような気がしてなりません。

昭和大学では、コレラの研究を改めてやり直そうと決意いたしました。大学院生の時にフィリピンで実際に見ましたコレラ患者の食べ物の貧弱さに驚いたことを思い出しました。碌なものを食べていなかったのです。コレラの予防に役立つ食べ物が何かないのかと考え、まず、50 種類以上の色々な食べ物のエキスを作り、コレラ菌にどのように作用するのかを調べることにしました。教室の戸田眞佐子助教授は休憩時間にはいつもコーヒーを飲むほどのコーヒー党の方でして、「コーヒーをちょっと調べてみませんか」と言われたので、私は「それなら、お茶も調べてみましょうよ」と何気なく言っておきました。それから、数日後、1987 年のある日の午前中だったと思いますが、私が教授室で書き物をしている時にドアを激しくノックして、彼女が顔を出していきなり「先生、すぐ研究室に来て下さい。顕微鏡をのぞいて下さい。」と慌しく言われたので、私は工作中でもあり、しぶしぶと研究室へ行きました。みなさん、これをご覧になって下さい（動画を見せる）。コレラ菌は鞭毛を持っていて非常に速く動き回ります。そこにお茶の一滴を垂らしますと、コレラ菌の運動が瞬時に止まり、菌が凝集してしまったのです。その現象が目に見え込んできたとき、驚きの余り、一瞬、自分の目を疑いました。それが事実と分かったときには、教室員と一緒に興奮したものです。あとで、佐々木正五先生にお聞きしても「そんなことは聞いたことがないよ。」の一言でした。私自身も今まで、このようなことを聞いたこともなかったし、書物で読んだこともなかったのです。茶に関しては門外漢でありましたが、茶

には何かあるに違いないと思い、研究することを決心したのです。カテキン研究のスタートでした。無からのスタートでした。好きな免疫学の研究をストップさせてしまうほど、私にとって魅力的でした。私も含めて教室員全員、今から思うと無茶なことですが、それから5年間は、他の学校での講義を断り、外国出張や外国留学を一切禁止し、お茶の研究に没頭しました。また、他の研究機関から博士号取得のために来られた研究生達と一緒に研究に邁進しました。その結果の研究の内容につきましては、教授退任時に出版しました「Catechinology」¹⁸⁾、また、カテキン研究の経過につきましては昭和大学医学部での最終講義¹⁹⁾を参照していただければ幸いです。

ところで、科学は何十年かの周期で同じテーマが研究されることがあります。技術的な問題などの何らかの理由で行き詰まると、その時点で研究は一旦止まってしまいます。そして新しい科学技術が生まれた時や再発見がありますと、以前と同じテーマの研究が再び甦り、新しい発見に結びつき、科学は進歩するのであります。私達の研究も「また然り」であったのです。と申しますのは茶の研究を始めてから、少なくとも10年以上経ってからでしょうか、茶の殺菌力についての1932年の原著論文²⁰⁾を発掘しました。もし、私が茶の研究を始めた時にすぐにこの論文を知ったならば、私は茶の研究に深入りすることは決してなかったと思っています。この論文の研究の動機は1930年のDreselとLotzeの論文、「コーヒーの殺菌力」にありました²¹⁾。コーヒーに殺菌力があるなら、茶にもと考えたのです。ところで、欧米の研究者は、イギリス人、McNaughtの1906年の報告文のような論文²²⁾を茶の殺菌力に関する最初の研究として引用しています。彼の研究の動機は、当時のミルクは細菌で汚染されていたのですが、ミルクの中に存在する細菌の一つである *Micrococcus* について、茶にミルクを加えたとき、その細菌が活着しているのか、死んでしまうのかという研究をしていたことにあります。しかし、その論文は「茶の殺菌力」に関する最初の論文ではないようです。今から2週間前の11月7日に私は慶應大学医学部図書館で文献検索して、やっと、探し当てた論文があります。「茶及珈琲ノ制菌力試験」という篠尾明濟という、McNaughtと同じ陸軍軍医学校の

人で、こちらは日本ですが、軍医さんの論文があったのです²³⁾。1897年（明治30年）、McNaughtの9年前の論文です。この論文の研究の動機は、人は人生において、東洋人はことあるごとに茶を飲み、西洋人はコーヒーを好んで飲んでいる。人がそれほど歓迎して飲むのはなぜか。人を古くからの伝染病から救ってきているのは、これらの飲料ではないか、というものです。私達は篠尾氏の研究から90年後、岸田氏から55年後に茶の殺菌力を偶然に再発見し、殺菌力の本体がタンニンよりはむしろ、カテキンにあることを新しく見出したのであります。

さて、話は変わりますが、バングラデシュの国際下痢疾患研究センターの1992年のNews letterに、下痢を治す簡単な方法の一つとして、患者にORSとともに、茶を経口投与することが記載されています²⁴⁾。水分を補給するためにはORSだけで十分ですので、茶はコレラ菌の殺菌とコレラトキシンの不活化のためであると考えられます。私達の1991年までのコレラの研究の成果が応用されているのです。それでは、過去に茶が、コレラの予防や治療に、使用されたことがあったのでしょうか。このことを次に論じてみたいと思います。「コレラの治療のために紅茶をインドで飲んでいたので。」と言われることがあります。また、ある書物では「19世紀の紅茶も生水の代役となることで、コレラをはじめとする消化器系の病気に対する予防薬となったのである。」と記されています²⁵⁾。本当に紅茶はコレラの予防薬や治療薬として飲まれていたのでしょうか。私にとって大変興味のあるテーマでした。1831年のロンドンでコレラの大流行があったのは有名な話です。その当時は、まだコレラ菌が発見される前で、コレラの原因は空気によって伝染すると考えられていました。ロンドンでは、大家族が1軒の家に住み、市内の至る所で豚を飼い、ミルク直販店では店内で牛を飼うなど、日本の近世都市江戸よりよっぽど不潔であったといえます。コレラの予防法²⁵⁾として、部屋を石灰液で洗浄したり、熱したレンガに酢酸をふりかけたり、木炭と硫黄を使って燻蒸したり、また、「白い街」と言われたように、街が白くなってしまうほど漂白粉をまいたりしています。面白いのは、予防のためにタバコを喫ったり、また、音で邪気を追い払うつもりでしょうか、花火を打ち上げたり、大砲を打ったり、今では信じ

られませんが、1882年にはほとんどすべての人が、フルート、ピアノやギターで音楽を習ったとのこと。日本でも幕末から明治にかけて、「コレラ祭り」といって賑やかに鳴り物入りで騒ぐということをしています。しかし、このような予防法では、コレラの侵入も流行も阻止できませんでした。治療法²⁵⁾としては、下剤として甘汞（塩化第一水銀）や、鎮静剤として阿片を大量投与するとか、また、コレラの原因はうっ血であるという理由から瀉血（患者の静脈から血液の一部を体外に取り出す）が行われています。ただ、1831年にはすでに塩類溶液静脈注入法という治療法がありました。今から見れば、原理的に正しいのですが、細菌が発見される以前の当時の外科的技術のレベルでは死亡率が高く、効果は上がりませんでした。すべての治療法は効果がなかったのです。治療医学がいかに非力であるかをコレラほどはっきりさせた病気はないと言われています。日本でも同様でありました。治療を受けても、受けなくても死亡率は40～60%でありました。1887年（明治20年）以後、日本でも、食塩水（食塩0.6%、重ソウ0.3%）皮下注入法や血管内注入法が行われましたが、静脈内注入法では死亡率75%、行わない時は80%の有様でした²⁶⁾。コレラを専門とする私の見聞や今までの書物や資料の検索では、コレラの予防や治療に、紅茶や緑茶を使用した経緯はないのです。ただ、ある書物には「19世紀のあいだに、イギリスの人口は1801年の1,050万人から1911年の4,080万人へと4倍になった。……コレラという水媒介性の殺人伝染病を根絶するうえで茶は非常に重要な役割を果たしたのだ。」と記されています²⁷⁾。これは人口の増加と紅茶消費量の増加の関係から推論したものであります。また、先の「19世紀の紅茶はコレラの予防薬となった」との記載は²⁵⁾、当時の紅茶消費量の増加とコレラの減少の相関関係から推論したものであります。また、これらの書物が書かれた年代には、すでに、茶やカテキンの殺菌作用やコレラ感染防御の研究が明らかになっていたことから、現代の見地から推論しただけと考えられます。紅茶の消費量の増加は、イギリス人はただ紅茶が大好きだからであって、イギリス人自身が紅茶がコレラの治療に使えるかを認識していたかは疑問であると私は思います。また、先に挙げた1897年の篠尾氏の論文の結論には、「使用したコレラ菌は培

養菌であって、毒性が減弱しているのです。患者から新鮮で猛毒なコレラ菌で精験しなければ、茶の殺菌力を確言することはできない」と記しています²³⁾。このことから、その当時には、少なくとも茶をコレラの予防や治療に使用したとは読み取れないのです。インドでも、19 世紀後半、茶の生産は盛んでありましたが、茶はイギリスへの輸出用であり、コレラ流行地の貧困層の人々は、高価な紅茶を口にすることはできなかったであろうと思われます。日本でも、東大医学部の山本俊一教授の 944 ページにわたる大書である日本コレラ史 (1982 年) にも、茶をコレラの予防や治療に使用したという記載は全くないのです²⁶⁾。

次に、カテキンという用語について私見を述べてみたいと思います。現在、パソコンで、カテキンを検索すると約 70 万件近くありますが、私がカテキンを用いて研究を開始した 1988 年にはどの検索でも 0 件でした。日本でも外国でも全く知られていなかったと言っても過言ではないのです。ただ、当時の医学関係では薬学専門書に、茶の葉には EC, ECg, EGC, EGCg など、化学名が付いている物質が含まれているということが記載されているだけでした。これらの物質は植物のタンニンの範ちゅうに一括されていました²⁸⁾。また、ポリフェノールに属するものとしても扱われていました²⁹⁾。これらの化学物質の生理的機能は成書にはほとんど記載されておらず、化学構造と化学的性質のみが知られていたに過ぎなかったのです。1985 年、原 征彦博士らは、これらの物質が生物学的実験に使用されるのに十分な量を抽出・精製する方法を述べた論文の表題に、「茶カテキン類」という語を使用しています³⁰⁾。個々の物質を意識したものと考えられます。私達も、1990 年の論文では、それに倣って同じく「茶カテキン類」をタイトルに使っていました³¹⁾。私達は、原 征彦博士と共同研究するなかで、茶カテキン類、その化学異性体、タンニンおよびその構造類似物質などを使用して、殺菌作用、抗毒素作用、抗ウイルス作用について比較研究をしました。その結果、得られた結論は、低分子ポリフェノールである茶カテキン類の生理活性はタンニンとは違って特異的であり、機能的にはタンニンとは一線を画して区別すべきであるということでした。茶カテキン類の一部は茶以外の植物にも含まれていますの

で、私達は原博士の確認を取って、茶カテキン類に属する物質の化学名に共通する語である「カテキン」という語を、1990 年の原著論文から使用したのです³²⁾。ところが、私の不勉強のいたすところですが、2001 年までカテキンという語が過去に存在していることすら知りませんでした。2001 年に中川致之氏からカテキンの語源に関する過去の論文が送られてきました。その中にあった彼の 1964 年の論文には、表題に確かに「カテキン」という語を使用していました。英語表題と対比してみますと、「Flavanols」という語にカテキンを当てていました。文中では「カテキン類」を使用しており、「タンニンと称される物質の主要部分である」と記しています³³⁾。彼の 2009 年の茶成分の歴史に関する専門書でも「タンニンの主体はカテキン類である」とする考えを貫いています³⁴⁾。1990 年以降でも、まだ、茶の専門家も、マスメディアも、私達の最初の論文を評したランセットの記事³⁵⁾でもタンニンという語を使用していました。私達は 1990 年から約 10 年以上にわたり、学会発表 110 回、原著論文 47 編、著書 13 編、他の執筆 34 編、テレビ出演 47 回、ラジオ出演 5 回、新聞・雑誌 226 回、講演 42 回を通して、それまで、言うなれば健康にとって悪いイメージを持っていた「タンニン」という語を用いることを一切拒否し、「カテキン」という語だけを使用し続けてきました。また、個々のカテキン類は EGCG など物質名を使用してきました。ということで、「カテキンとはポリフェノール構造をもつ、茶の渋み成分であり、多彩な生理的機能を持ち、ヒトの健康にとって効用のある物質を総称するもの」という機能面から見た新しい概念を提唱してきたのです³⁶⁾。科学用語の意味も時代とともに変化するものと思います。ビタミンという語もそうだと思います。1980 年代までの「カテキン」という語は、「カテキン類」と同じ意味で物質名を示すものであり、ほんの一部の茶の専門家が知るのみでありましたが、今は、日本では一般のほとんどの人々が知るようになり、「カテキン」という語は機能語として、総称語として、復活しているのです。多くの茶の研究者および茶に関係する多くの方々による賜物であると私は思っています。

最後になりますが、日本カテキン学会創立 10 周年に当たって、当時をふり返ってみますと、私はカ

テキンの研究を通して、この「カテキン」を一時の流行だけに終わらせたくない、将来、以前のように死語になって消えてほしくない、また、私は私なりにカテキンに拘り、携わっていききたい、カテキンの研究を見守っていききたいという思いが、徐々に湧いてきたのを憶い起こします。それには、純粋に学問的な学会を創ることが良いかもしれないと、21世紀に入ってから考え始めました。2004年には学会設立の資金の目処がつけましたので、私の学会設立の考えについて、多くの方々にご賛同いただき、日本カテキン学会を創立することができました。そして、今日、10周年を迎えることができたのであります。

今後の日本カテキン学会に私の希望を申し上げれば、ここまで成長した学会を20年、30年、さらにその先まで継続していったほしいということ、現代の「カテキン」という語は日本発祥であり、日本のカテキン研究、「カテキン学」、「Catechinology」の象徴として末長く残ってほしいということです。カテキンの研究はここ30年間で、ヒトの臨床応用の時代に差し掛かってきたように感じます。さらに検証を進めて、一つでも二つでもカテキンによる治療が医師によって実際に行われる日が来ることを願って、本講演を閉じたいと思います。私見を忌憚なく述べさせていただきましたが、ご賛同できない点も多々あったかと思えます。ご意見をお聞かせいただければ幸いです。長い間、ご清聴いただき、誠にありがとうございました。

文 献

- 1) Shimamura T. Immune response in germfree mice orally immunized with *Vibrio cholerae*. *Keio J Med*. 1972;21:113-126.
- 2) Finkelstein RA, LoSpalluto JJ. Pathogenesis of experimental cholera. Preparation and isolation of cholera toxin and cholera toxinoid. *J Exp Med*. 1969;130:185-202.
- 3) Hirschhorn N, Kinzie JL, Sachar DB, *et al*. Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. *N Engl J Med*. 1968;279:176-181.
- 4) Nakano M, Shimamura T, Saito K. Adjuvancy of endotoxin from heptoseless *Salmonella* mutants. *Jpn J Microbiol*. 1971;15:102-104.
- 5) Nakano M, Shimamura T, Saito K. Cellular mechanisms of adjuvant action of bacterial lipopolysaccharide in anti-sheep red blood cell antibody response. *Jpn J Microbiol*. 1971;15:149-158.
- 6) Nakano M, Shimamura T, Saito K. Mechanism of the adjuvant effect of *Salmonella* lipopolysaccharide on antibody response at cellular level. *Jpn J Med Sci Biol*. 1971;24:64-68.
- 7) Shimamura T, Sasaki S, Nakano M. Effect of exogenous adenosine cyclic 3'-5'-monophosphate on antibody-producing cells *in vivo* and *in vitro*. *Jpn J Microbiol*. 1973;17:530-532.
- 8) Northrup RS, Fauci AS. Adjuvant effect of cholera enterotoxin on the immune response of the mouse to sheep red blood cells. *J Infect Dis*. 1972;125:672-673.
- 9) Shimamura T, Sasaki S. Synergistic stimulating effect of cholera endotoxin and exotoxin on an immune response. Symposium on cholera. 1974;155-157.
- 10) Svennerholm AM, Holmgren J. Synergistic protective effect in rabbits of immunization with *Vibrio cholerae* lipopolysaccharide and toxin/toxoid. *Infect Immun*. 1976;13:735-740.
- 11) Shimamura T, Tazume S, Hashimoto K, *et al*. Experimental cholera in germfree suckling mice. *Infect Immun*. 1981;34:296-298.
- 12) Shimamura T, Watanabe S, Sasaki S. Enhancement of enterotoxin production by carbon dioxide in *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*. 1985;49:455-456.
- 13) Shimamura T, Watanabe S, Sasaki S. Inhibition of cholera toxin production by thiols in *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*. 1986;53:700-701.
- 14) Shimamura T, Hashimoto K, Sasaki S. Feedback suppression of the immune response *in vivo*. I. Immune B cells induce antigen-specific suppressor T cells. *Cell Immunol*. 1982;68:104-113.
- 15) Shimamura T, Hashimoto K, Sasaki S. Feedback suppression of the immune response *in vivo*. II. Involvement of prostaglandins in the generation of suppressor-inducer B lymphocytes. *Cell Immunol*. 1982;69:192-195.
- 16) Shimamura T, Habu S, Hashimoto K, *et al*. Feedback suppression of the immune response *in vivo*. III. Lyt-1⁺ B cells are suppressor-inducer cells. *Cell Immunol*. 1984;83:221-224.
- 17) Shimamura T, Yoshida T. Involvement of antigen and I-J determinants in the induction of effector T suppressor cells by immune B cells. *Cell Immunol*. 1988;112:214-219.
- 18) 島村忠勝. Catechinology カテキンの医療への新しい応用. 東京: 昭和大学医学部細菌学講座;

- 2009.
- 19) 島村忠勝. カテキンの抗菌活性から臨床応用へ. 昭和医会誌. 2010;70:58-69.
- 20) 岸田 徹. 茶の殺菌力及び毒素破壊力に就きて. 東京醫事新誌. 1932;2756:11-14.
- 21) Dresel EG, Lotze H. Der kaffee als darmdesinfiziens. *Arch Hyg Bakteriol.* 1930;104:144-155.
- 22) McNaught JG. On the action of cold or lukewarm tea on *Bacillus typhosus*. *J R Army Med Corps.* 1906;7:372-373.
- 23) 篠尾明済. 茶及珈琲ノ制菌力試験. 細菌学雑誌. 1897;16:150-164.
- 24) Easy ways to treat diarrhoea. Newsletter Glimpse International Center for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh. 1992;14:7.
- 25) 見市雅俊. コレラの世界史. 東京: 晶文社; 1994.
- 26) 山本俊一. 日本コレラ史. 東京: 東京大学出版会; 1982.
- 27) ヴィクター・H・メア, アーリン・ホー. 忠平美幸 訳. お茶の歴史. 東京: 河出書房新社; 2010.
- 28) 川崎敏男, 西岡五夫. 天然薬物化学. 東京: 廣川書店; 1987.
- 29) 橋本文雄. 各種茶のポリフェノールに関する化学的研究. 1988.
- 30) 松崎妙子, 原 征彦. 茶カテキン類の抗酸化作用について. 日農化会誌. 1985;59:129-134.
- 31) 戸田眞佐子, 大久保幸枝, 生貝 初, ほか. 茶カテキン類およびその構造類似物質の抗菌作用ならびに抗毒素作用. 日細菌誌. 1990;45:561-566.
- 32) 生貝 初, 戸田眞佐子, 大久保幸枝, ほか. カテキンおよびテアフラビンの構造と溶血毒阻害作用について. 日細菌誌. 1990;45:913-919.
- 33) 中川致之, 鳥井秀一. 茶のカテキンに関する研究 (第2報) 茶芽の生育に伴うカテキン類の変異. 茶業技術研究. 1964;29:76-84.
- 34) 中川致之. 茶の健康成分発見の歴史 化学者・薬学者の果たした役割を探る. 東京: 光琳; 2009.
- 35) Notes and news Anyone for tea? *Lancet.* 1989; (8649):1279.
- 36) 島村忠勝. フォーラム「身近にある抗菌物質」カテキン: その名と新しい概念. 日本細菌学会関東支部ニュース. 2002;40:4-5.